

Serine protease inhibitor for treatment of rough skin comprises solvent extract of Calophyllum brasiliense, Myrcia sphaerocarpa and/or Hyptis crenata

Patent Number : JP2001240551

International patents classification : A61K-035/78 A61K-007/00 A61K-007/48 A61P-017/02 A61P-043/00

• Abstract :

JP2001240551 A NOVELTY - A serine protease inhibitor comprises solvent extract of Calophyllum brasiliense, Myrcia sphaerocarpa and/or Hyptis crenata, as active ingredient.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for an external skin preparation comprising the solvent extract, for improvement of rough skin.

ACTIVITY - Dermatological; antipsoriatic.

MECHANISM OF ACTION - Serine protease activation inhibitor; plasmin inhibitor; trypsin inhibitor.

Plasmin activity inhibition of methanol extract of Myrcia sphaerocarpa was evaluated by fibrin plate method. The solution (0.1%) showed plasmin inhibition activity of 61.7% and a 0.01% solution showed 24.7% inhibition.

USE - For use in facial cosmetics such as milky lotion, cream, pack, make-up cosmetics such as foundation, hair cosmetics, aroma cosmetics, and bath agent, for preventing and treating dermatological disorders such as dermatitis, psoriasis, pemphigus, vulgaris, and congenital varicella.

ADVANTAGE - The inhibitor has excellent dry skin preventing and improving effect. The inhibitor has excellent serine protease antagonizing effect, with respective fibronolysis, plasmin such as plasminogen activator. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : JP2001240551 A 20010904 DW2002-06 A61K-035/78 10p * AP: 2000JP-0052821 20000229

Priority n° : 2000JP-0052821 20000229

Covered countries : 1

Publications count : 1

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (SHIS) SHISEIDO CO LTD
(HUMA-) ZH HUMAN SCI SHINKO ZAIDAN

• Accession codes :

Accession N° : 2002-044397 [06]

Sec. Acc. n° CPI : C2002-012779

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-A10 B14-D07C
B14-N17 B14-R01 B14-R02 B14-R04 D08-
B D08-B09A

Derwent Classes : B04 D21

Compound Numbers : RA00GT-K
RA00GT-T RA00GT-U

• Update codes :

Basic update code :2002-06

Others :

Technology Abstract

TECHNOLOGY FOCUS

PHARMACEUTICALS - Preferred

Composition: The skin external preparation comprises 0.005-20 weight% of the solvent extract.

Keyword Index Terms [1] 200757-0-0-0-CL; 200757-0-0-0-USE

UP4

2002-01

This Page Blank (uspto)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-240551

(P2001-240551A)

(43) 公開日 平成13年9月4日 (2001.9.4)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テームト ⁸ (参考) |
|--------------------------------------|------|---------------|------------------------|
| A 6 1 K 35/78 | | A 6 1 K 35/78 | C 4 C 0 8 3 |
| | 7/00 | 7/00 | Q 4 C 0 8 8 |
| | 7/48 | 7/48 | K |
| A 6 1 P 17/02 | | A 6 1 P 17/02 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁) 最終頁に続く | | | |

| | | | |
|-----------|----------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2000-52821 (P2000-52821) | (71) 出願人 | 000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号 |
| (22) 出願日 | 平成12年2月29日 (2000.2.29) | (71) 出願人 | 598001179 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 東京都中央区日本橋小伝馬町13-4 |
| | | (72) 発明者 | 小林 孝次 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内 |
| | | (74) 代理人 | 100098800 弁理士 長谷川 洋子 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 セリンプロテアーゼ活性阻害剤および肌荒れ改善用皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 セリンプロテアーゼ、特にヒスチジン、プロリン、グルタミン酸、アスパラギン酸等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性変化に起因する種々の疾患、特に皮膚疾患、健康人の肌荒れ、荒れ性等の改善・予防に優れた効果を有するセリンプロテアーゼ活性阻害剤、および肌荒れ改善用皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 カロフィラム・ブラジリエンセ (Calophyllum brasiliense Cambess.)、ミルキア・スファエロカルパ (Myrcia sphaerocarpa DC.)、およびヒプティス・クレナタ (Hyptis crenata Pohl ex Benth.) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有するセリンプロテアーゼ活性阻害剤、および上記植物あるいはその溶媒抽出物を含有する肌荒れ改善用皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カロフィラム・ブラジリエンセ (*Calophyllum brasiliense* Cambess.)、ミルキア・スファエロカルバ (*Myrcia sphaerocarpa* DC.)、およびヒプティス・クレナタ (*Hyptis crenata* Pohl ex Benth.) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有する、セリンプロテアーゼ活性阻害剤。

【請求項2】 カロフィラム・ブラジリエンセ (*Calophyllum brasiliense* Cambess.)、ミルキア・スファエロカルバ (*Myrcia sphaerocarpa* DC.)、およびヒプティス・クレナタ (*Hyptis crenata* Pohl ex Benth.) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有する、肌荒れ改善用皮膚外用剤。

【請求項3】 上記植物、あるいはその溶媒抽出物の配合量が0.005～20重量%である、請求項2記載の肌荒れ改善用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、セリンプロテアーゼ活性阻害剤および肌荒れ改善用皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、特にプラスミン (Plasmin) やプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen activator: PA) 等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性に対して優れた拮抗作用を有するセリンプロテアーゼ活性阻害剤、および肌荒れに対して優れた改善・予防効果を有する肌荒れ改善用皮膚外用剤に関する。本発明は、プラスミン、PA等のセリンプロテアーゼの活性変化が認められる種々の疾患を改善する製剤に適用され、特に、患部において前記プラスミン、PA等のセリンプロテアーゼの活性変化が認められる接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡等の種々の皮膚疾患の他、乾燥や洗浄剤等によって惹起される肌荒れ、荒れ性に対して優れた改善・予防効果を有する製剤に有利に適用される。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 従来より、皮膚疾患や肌荒れに対して改善・予防効果を有するものとして種々の治療薬、皮膚外用剤、化粧品等が知られている。これら従来の薬剤や化粧品等においては、有効成分として、消炎剤やアミノ酸、多糖、脂質等の他、抗炎症作用、あるいは高い保湿作用を有する各種動植物抽出エキ스가、皮膚の炎症や角質層の水分の消失を防ぐ能力に優れているために用いられてきた。しかしながらいずれにおいてもその肌荒れ改善・予防効果は必ずしも十分ではなく、より優れた薬効剤の開発が期待されていた。

【0003】 一方、皮膚の正常な角化過程においては、表皮細胞内のタンパク質分解酵素 (プロテアーゼ) が重要な役割を果たしていると考えられているが (Ogawa

H., Yoshiike T., "Int. J. Dermatol." ; 23, 1984)、近年、種々の皮膚疾患の病像形成には、特に、セリンプロテアーゼ (活性部位にセリン残基のあるプロテアーゼ)、中でもプラスミン (Plasmin) やプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen activator: PA) といった繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性変化が深く関与していることが明らかにされつつある。PAはプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンに特異的に働いて、それを活性なプラスミンに変換するセリンプロテアーゼである。このPAと皮膚疾患との関係については、例えば、炎症性異常角化性疾患の代表である乾癬では、その患部表皮の錯角化部位に強いPA活性が存在すること (Haustein, "Arch. Klin. Exp. Dermatol." ; 234, 1969) や、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてPAを抽出したという報告 (Fraki, Hopsu-Havu, "Arch. Dermatol. Res." ; 256, 1976) がなされている。また、尋常性天疱瘡においては表皮細胞内で多量に産生されたPAが、細胞外に存在するプラスミノゲンをプラスミンに転換し、このプラスミンが細胞間結合物質を消化することにより細胞間に組織液が貯留して表皮内水疱が形成されることが、invitroの実験系において明らかにされている (Morioka S. et al., "J. Invest. Dermatol." ; 76, 1981)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、プラスミンやプラスミノゲンアクチベーター等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性変化に起因する種々の皮膚疾患、肌荒れ、荒れ性等の改善・予防には、これらセリンプロテアーゼの活性を阻害する製剤が有効であると考え、広く種々の物質についてセリンプロテアーゼ活性阻害作用を調べた結果、特定の植物抽出物が優れたセリンプロテアーゼ活性阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち本発明は、カロフィラム・ブラジリエンセ (*Calophyllum brasiliense* Cambess.)、ミルキア・スファエロカルバ (*Myrcia sphaerocarpa* DC.)、およびヒプティス・クレナタ (*Hyptis crenata* Pohl ex Benth.) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有するセリンプロテアーゼ活性阻害剤に関する。

【0006】 また本発明は、上記の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有する肌荒れ改善用皮膚外用剤に関する。

【0007】 本発明者らが知る限りにおいて、上記植物抽出物のセリンプロテアーゼ活性阻害作用についての報告はこれまでにない。

【0008】

【発明の実施の形態】 以下、本発明について詳述する。

【0009】本発明に用いられるカロフィラム・ブラジリエンセ (*Calophyllum brasiliense* Cambess.) は、オトギリソウ科 (フクギ科) (*Guttiferae*, *Hypericaceae*) テリハボク属 (*Calophyllum*) に属する植物である。カロフィラム・ブラジリエンセ (*C. brasiliense*) は熱帯アメリカに分布し、サンタ・マリア (*Santa Maria*) ともいわれ、良材として知られる。またその樹脂はジャカレウーバ・パルサムまたはランディン・パルサムと呼ばれ、芳香があり、リウマチや潰瘍に用いる。

【0010】ミルキア・スファエロカルパ (*Myrcia sphaerocarpa* DC.) は、フトモモ科 (*Myrtaceae*) ミルキア属 (*Myrcia*) に属する植物である。ミルキア・スファエロカルパ (*M. sphaerocarpa*) はブラジル、ギアナ、ペルー、パラグアイに分布する亜高木で、その樹皮・葉は茶剤や煎剤として糖尿病に広く用いられ、植物インスリンの俗称がある。

【0011】ヒプティス・クレナタ (*Hyptis crenata* Pohl ex Benth.) は、シソ科 (*Labiatae*) イガニガクサ属 (*Hyptis*) に属する植物である。ヒプティス・クレナタ (*H. crenata*) はブラジル特産の多年草で、その開花期の枝葉を煎剤として発汗、咳止め、さしこみに用いる。

【0012】以上のように、本発明に用いられる上記各植物は、種々の薬理活性が知られているが、いずれの植物においても、セリンプロテアーゼ活性阻害作用を有すること、およびそれに基づく肌荒れ改善作用を有していることは今まで知られておらず、今回、本発明者らが初めて見出したものである。

【0013】本発明に用いる上記各植物は、生のままでも乾燥したものでも使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いることが好ましい。

【0014】上記植物の使用部位としては、葉、枝、花、根、果実、種子、樹皮など、各植物体の任意の部位を用いることができるが、特に下記部位がそれぞれ好ましく用いられる。

【0015】カロフィラム・ブラジリエンセ (*C. brasiliense*; *Santa Maria*) では樹皮を用いるのが好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0016】ミルキア・スファエロカルパ (*M. sphaerocarpa*) では葉を用いるのが好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0017】ヒプティス・クレナタ (*H. crenata*) では地上部 (茎、葉、果実の混合物) を用いるのが好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0018】上記各植物の抽出物は常法により得ることができ、例えば、上記各植物を抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、濾過し濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水、メタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等の有機溶媒等を、それぞれ単独あるいは組み合わせて用いることができる。上記溶媒で抽出して得た抽出液をそのまま、あるいは濃縮したエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー (例えばアンバーライトXAD-2) のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したものも使用することができる。また分配法、例えば水/酢酸エチルで抽出した抽出物等も用いられる。

【0019】このようにして得た上記各植物抽出物は、安全性が高く、優れたセリンプロテアーゼ活性阻害作用を有する。

【0020】なお、本発明において、「セリンプロテアーゼ活性阻害剤」は、活性部位にセリン残基のあるプロテアーゼに対し拮抗作用を有し、これらセリンプロテアーゼの活性発現を直接あるいは間接的に阻害する製剤を広く意味する。セリンプロテアーゼとしては、具体的にはトリプシン、キモトリプシン、トロンピン、プラスミン、組織型プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター、エラスターゼ等が例示される。本発明では中でも、プラスミン (Plasmin) やプラスミノゲンアクチベーター (PA) 等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼに対する活性発現を直接あるいは間接的に阻害する製剤に特に有効である。

【0021】本発明のセリンプロテアーゼ活性阻害剤は主として皮膚外用剤に用いられ、その場合の植物またはその抽出物の配合量は、外用剤全量中乾燥重量として0.005~20重量%配合するのが好ましく、特に0.01~10重量%である。0.005重量%未満ではセリンプロテアーゼ活性阻害効果、肌荒れ改善・予防効果が十分に発揮され難く、一方、20重量%を超えて配合してもさほど大きな効果の向上は認められず、また製剤化が難しくなるので好ましくない。

【0022】上記セリンプロテアーゼ活性阻害剤を皮膚外用剤に用いる場合、上記各植物抽出物に加えて、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0023】さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リンゴ酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリン

ジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA誘導体類なども適宜配合することができる。

【0024】また、本発明を皮膚外用剤に用いる場合、外皮に適用される化粧品、医薬品、医薬部外品、特に好適には化粧品に広く適用することが可能であり、その剤型も、皮膚に適用できるものであればいずれでもよく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。

【0025】また、その使用形態も任意であり、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧品やファンデーションの他、メーキャップ化粧品、毛髪用化粧品、芳香化粧品、浴用剤等に用いることができる。

【0026】なお、上記の剤型および使用形態に本発明のセリンプロテアーゼ活性阻害剤が採り得る形態が限定されるものではない。

【0027】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術範囲はこれら実施例により何らに限定されるものではない。

【0028】実施例に先立ち、本発明に用いられる植物抽出物のセリンプロテアーゼ活性阻害作用および肌荒れ改善作用（実使用試験）に関する試験方法およびその評価基準について説明する。

【0029】I. セリンプロテアーゼ活性阻害作用試験
本実施例では、セリンプロテアーゼの代表例として知られるプラスミンおよびトリプシンを用い、該プラスミン、トリプシンに対する活性阻害率を調べ、これによりセリンプロテアーゼ活性阻害作用評価を行った。

【0030】（1）試料の調製

表1に示すように、各植物をそれぞれ溶媒に浸漬し、抽出液を得た。この抽出液を濃縮、乾留し、各植物抽出物を得た。なお、溶媒への浸漬は常温で1週間程度行った。

【0031】この植物抽出物をそれぞれ、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、濃度0.1%および0.01%溶液を作成した。これを用いて以下の実験を行った。

【0032】（2）プラスミン活性阻害作用の測定
フィブリン平板法にて阻害率%を求めた。すなわち1.0%のプラスミノゲン除去フィブリノーゲンを含むベロナール緩衝液（0.125モル/L-NaOHを含む25ミリモル/Lバルビタル酸ナトリウム水溶液、pH7.4）6mLを9cmφシャーレに注ぎ、そこに1.0モル/L-CaCl₂を0.2mLと25U/mLのトロニン0.1mLを加えて静かに混和し、1時間放置した。フィブリノーゲンがフィブリンに変化することによって形成された平板上に、5U/mLのプラスミンと被験物質を29:1の割合で混合した混合物を、37℃で10分間保温した後20μL添加し、さらに37℃で18時間放置した。対照として被験試料の代わりにDMSOを用いて同様の操作を行い、その後、フィブリンが溶解して形成された溶解円の面積を測定し、下記の数1により繊維素溶解活性阻害率（プラスミン活性阻害率）を求めた。結果を表2に示す。

【0033】

【数1】阻害率(%) = [1 - (被験試料の溶解円面積 / 対照の溶解円面積)] × 100

【0034】（3）トリプシン活性阻害作用の測定

カゼインを基質として阻害率を求めた。すなわち、2mLのリン酸緩衝液にトリプシン20μgを溶かし、これに6.0%のカゼインを含む0.1Mリン酸緩衝液（pH7.4）を0.9mLと、試料溶液0.1mLを加えて37℃で10分間保温した。その後、5%のトリクロロ酢酸3mLを添加して室温に1時間放置し、3,500rpmで15分間遠心した後、その上澄みの280nmの吸光度を測定した。なお、以上の操作をTest

(T)、トリプシンの添加の順序をトリクロロ酢酸の後に変えたものをControl (C)、被験試料の代わりにDMSOを添加したものをStandard (S)、Standardのトリプシン添加の順序をトリクロロ酢酸の後に変えたものをBlank (B)とし、下記の数2によりトリプシン活性阻害率を求めた。結果を表1に示す。

【0035】

【数2】

阻害率(%) = [1 - (T - C) / (S - B)] × 100

【0036】また、比較品として、高いプラスミン活性阻害作用を有すると知られているザクロ（Punica granatum）の果実（特開平8-12586号公報、等）のエタノール抽出物についても、上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表2に示す。

【0037】

【表1】

| | 植 物 抽 出 物 | 部 位 | 抽 出 方 法 |
|------|-----------------------------|-----|-----------|
| 試料 1 | Calophyllum brasiliense 抽出物 | 樹皮 | ジクロロメタン抽出 |
| 試料 2 | Myrcia sphaerocarpa 抽出物 | 葉 | メタノール抽出 |
| 試料 3 | Hyptis crenata 抽出物 | 地上部 | メタノール抽出 |
| 試料 4 | ザクロ (Punica granatum) 抽出物 | 果実 | エタノール抽出 |

【0038】

【表2】

| | 試料最終濃度 (%) | プラスミン活性 阻害率 (%) | トリプシン活性 阻害率 (%) |
|---------------|------------|--------------------|--------------------|
| 試料 1 | 0.1 | 35.9 | 41.2 |
| | 0.01 | 14.6 | 19.3 |
| 試料 2 | 0.1 | 61.7 | 25.3 |
| | 0.01 | 24.7 | 11.1 |
| 試料 3 | 0.1 | 43.0 | 39.5 |
| | 0.01 | 14.9 | 18.8 |
| 試料 4 (参考例) | 0.1 | 28.0 | 12.9 |
| | 0.01 | 10.9 | 4.9 |

【0039】表2から明らかなように、本発明品の各植物抽出物は、いずれも比較品のザクロ抽出物に比べ、高いセリンプロテアーゼ（プラスミン、トリプシン）活性阻害効果を有することがわかる。

【0040】II. 肌荒れ改善効果試験

(1) レプリカ法による実使用試験

試料として、表1に示す方法で得られた植物抽出物を含む表3に示すような本発明のローションと、すでに肌荒れに対する改善効果を有することが知られているムラサキイリス (Iris germanica) の根（特開昭62-61924号公報、等）の50%エタノール抽出物を配合した比較用ローションを用いて、人体パネルで肌荒れに対する改善効果を評価した。

【0041】すなわち、女性健常人（顔面）の肌のレプリカをレプリカ剤を用いて採取し、皮膚表面形態を顕微鏡（17倍）にて観察した。皮紋の状態および角層の剥離状態から下記の判定基準に基づいて肌荒れ評価1もしくは2と判断されたパネル60名を肌荒れパネルとし、10名ずつ6群に分け、1群ごとに各試料ローションを割り付けた。顔面に1日2回、4週間試料ローションを塗布させ、4週間後、再び上述のレプリカ法に従って肌の状態を観察し、下記の判定基準に従って評価した。結果を表4に示す。

【0042】

【表3】

| 試 料 | 本 発 明 品 | | | 比 較 品 | |
|-----------------------------|---------|-----|-----|-------|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| Calophyllum brasiliense 抽出物 | 2.0 | — | — | — | — |
| Myrcia sphaerocarpa 抽出物 | — | 2.0 | — | — | — |
| Hyptis crenata 抽出物 | — | — | 2.0 | — | — |
| ムラサキイリス根 50%エタノール抽出物 | — | — | — | 2.0 | — |
| グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| エタノール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| ポリオキシエチレン (20 モル) オレイルアルコール | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 精製水 | 残 余 | 残 余 | 残 余 | 残 余 | 残 余 |

【0043】〈レプリカ判定基準〉

1： 皮溝、皮丘の消失、広範囲の角層のめくれが認められる

2： 皮溝、皮丘が不鮮明、角層のめくれが認められる

3： 皮溝、皮丘は認められるが、平坦

4： 皮溝、皮丘が鮮明

5： 皮溝、皮丘が鮮明で整っている

【0044】

【表4】

| レプリカ評価 | 本 発 明 品 | | | 比 較 品 | |
|--------|---------|----|----|-------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| 1 | 0名 | 0名 | 0名 | 0名 | 1名 |
| 2 | 2名 | 1名 | 1名 | 4名 | 5名 |
| 3 | 3名 | 3名 | 4名 | 3名 | 4名 |
| 4 | 3名 | 4名 | 3名 | 2名 | 0名 |
| 5 | 2名 | 2名 | 2名 | 1名 | 0名 |

【0045】表4の結果から明らかなように、本発明品 1～3のローションは比較品のローションと比較し、顕

著な肌荒れ改善効果が認められた。

【0046】

(実施例1) クリーム

(配 合 成 分)

(重量%)

(1) ステアリン酸

5.0

(2) ステアリルアルコール

4.0

(3) イソプロピルミリスレート

18.0

(4) グリセリンモノステアリン酸エステル

3.0

(5) プロピレングリコール

10.0

(6) Calophyllum brasiliense (ジクロロメタン抽出物)

0.05

(7) 苛性カリ

0.2

| | |
|----------------|------|
| (8) 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |
| (9) 防腐剤 | 適量 |
| (10) 香料 | 適量 |
| (11) イオン交換水 | 残余 |

(製法) (11) に (5) ~ (7) を加えて溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。(1) ~ (4)、(8) ~ (10) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってから

しばらく70℃に保温し反応を起させる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0047】

(実施例2) クリーム

(配合成分)

(重量%)

| | |
|-------------------------------|------|
| (1) ステアリン酸 | 2.0 |
| (2) ステアリルアルコール | 7.0 |
| (3) 水添ラノリン | 2.0 |
| (4) スクワラン | 5.0 |
| (5) 2-オクチルドデシルアルコール | 6.0 |
| (6) ポリオキシエチレン (25モル) | |
| セチルアルコールエーテル | 3.0 |
| (7) グリセリンモノステアリン酸エステル | 2.0 |
| (8) プロピレングリコール | 5.0 |
| (9) Hyptis crenata (メタノール抽出物) | 0.05 |
| (10) トラネキサム酸 | 0.2 |
| (11) 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| (12) エチルパラベン | 0.3 |
| (13) 香料 | 適量 |
| (14) イオン交換水 | 残余 |

(製法) (14) に (8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。(1) ~ (7)、(9) ~ (13) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加

え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0048】

(実施例3) クリーム

(配合成分)

(重量%)

| | |
|---------------------------------------|------|
| (1) 固形パラフィン | 5.0 |
| (2) ミツロウ | 10.0 |
| (3) ワセリン | 15.0 |
| (4) 流動パラフィン | 41.0 |
| (5) グリセリンモノステアリン酸エステル | 2.0 |
| (6) ポリオキシエチレン (20モル) | |
| ソルピタンモノラウリル酸エステル | 2.0 |
| (7) 石けん粉末 | 0.1 |
| (8) 硼砂 | 0.2 |
| (9) Myrcia sphaerocarpa (50%エタノール抽出物) | 0.1 |
| (10) 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| (11) エチルパラベン | 0.3 |
| (12) 香料 | 適量 |
| (13) イオン交換水 | 残余 |

(製法) (13) に (7)、(8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。(1) ~ (6)、(9) ~ (12) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行う。その

後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0049】

(実施例4) 乳液

(配合成分)

(重量%)

| | |
|--|-------|
| (1) ステアリン酸 | 2. 5 |
| (2) セチルアルコール | 1. 5 |
| (3) ワセリン | 5. 0 |
| (4) 流動パラフィン | 10. 0 |
| (5) ポリオキシエチレン (10モル) | |
| モノオレイン酸エステル | 2. 0 |
| (6) ポリエチレングリコール (1500) | 3. 0 |
| (7) トリエタノールアミン | 1. 0 |
| (8) カルボキシビニルポリマー | 0. 05 |
| (「カーボボール941」、B. F. グッドリッチ社) | |
| (9) Calophyllum brasiliense (酢酸エチル抽出物) | 0. 02 |
| (10) 亜硫酸水素ナトリウム | 0. 01 |
| (11) エチルパラベン | 0. 3 |
| (12) 香料 | 適 量 |
| (13) イオン交換水 | 残 余 |

(製法) (13) 少量部に (8) を溶解する (A相)。残りの (13) に (6)、(7) を加え、加熱溶解して70℃に保つ (水相)。 (1) ~ (5)、(9) ~ (12) を混合し加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相

に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0050】

(実施例5) 乳液

| (配 合 成 分) | (重量%) |
|------------------------------------|-------|
| (1) マイクロクリスタリンワックス | 1. 0 |
| (2) ミツロウ | 2. 0 |
| (3) ラノリン | 20. 0 |
| (4) 流動パラフィン | 10. 0 |
| (5) スクワラン | 5. 0 |
| (6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル | 4. 0 |
| (7) ポリオキシエチレン (20モル) | |
| ソルビタンモノオレイン酸エステル | 1. 0 |
| (8) プロピレングリコール | 7. 0 |
| (9) Myrcia sphaerocarpa (メタノール抽出物) | 2. 0 |
| (10) トラネキサム酸 | 1. 0 |
| (11) 亜硫酸水素ナトリウム | 0. 01 |
| (12) エチルパラベン | 0. 3 |
| (13) 香料 | 適 量 |
| (14) イオン交換水 | 残 余 |

(製法) (14) に (8) を加え、加熱して70℃に保つ (水相)。 (1) ~ (7)、(9) ~ (13) を混合し加熱融解して70℃に保つ (油相)。油相をかき混ぜ

ながら水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0051】

(実施例6) ゼリー化粧品

| (配 合 成 分) | (重量%) |
|--|-------|
| (1) 95%エチルアルコール | 10. 0 |
| (2) ジプロピレングリコール | 15. 0 |
| (3) ポリオキシエチレン (50モル) | |
| オレイルアルコールエーテル | 2. 0 |
| (4) カルボキシビニルポリマー | 0. 05 |
| (「カーボボール940」、B. F. グッドリッチ社) | |
| (5) 苛性ソーダ | 0. 15 |
| (6) L-アルギニン | 0. 1 |
| (7) Calophyllum brasiliense (メタノール抽出物) | 0. 1 |

| | |
|--|-------|
| (8) 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |
| (9) エチルパラベン | 0.3 |
| (10) 香料 | 適量 |
| (11) イオン交換水 | 残余 |
| (製法) (11) に (4) を均一に溶解し、一方、(6) で中和し増粘する。 | |
| (1) に (7)、(3) を溶解し、水相に添加する。次いで (2)、(8) ~ (10) を加えた後、(5)、 | |
| 【0052】 | |
| (実施例7) パック化粧料 | |
| (配 合 成 分) | (重量%) |
| (A相) | |
| ジプロピレングリコール | 5.0 |
| ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油 | 5.0 |
| (B相) | |
| オリーブ油 | 5.0 |
| 酢酸トコフェロール | 0.2 |
| エチルパラベン | 0.2 |
| 香料 | 0.2 |
| (C相) | |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| ポリビニルアルコール (けん化度90、重合度2,000) | 13.0 |
| エチルアルコール | 7.0 |
| Hyptis crenata (乾燥粉末) | 1.0 |
| 精製水 | 残余 |

(製法) A相、B相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでここにHyptis crenata乾燥粉末を分散させたC相を加えた後、容器に充填する。

【0053】実施例1~7はいずれも、優れたセリンプロテアーゼ活性阻害作用を有し、肌荒れ改善・予防効果に優れる。

【0054】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明によれば、セリンプロテアーゼ、特にプラスミンやプラスミノゲンアクチベーター等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性に対して優れた拮抗作用を有するセリ

ンプロテアーゼ活性阻害剤が提供される。本発明のセリンプロテアーゼ活性阻害剤は、プラスミン、PA等のセリンプロテアーゼの活性変化が認められる種々の疾患を改善する製剤に適用され、特に、患部において前記プラスミン、PA等の繊維素溶解系に関わるセリンプロテアーゼの活性変化が認められる接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡等の種々の皮膚疾患の他、乾燥や洗浄剤等によって惹起される肌荒れ、荒れ性に対して優れた改善、予防効果を有する皮膚外用剤に用いることができる。

フロントページの続き

| | | | |
|----------------------------|----------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| (72) 発明者 海塩 健一 | (72) 発明者 佐竹 元吉 | | |
| 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 | 東京都世田谷区上用賀1番地18-1 国立 | | |
| 式会社資生堂第一リサーチセンター内 | 医薬品食品衛生研究所内 | | |
| (72) 発明者 大田 正弘 | (72) 発明者 関田 節子 | | |
| 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 | 東京都世田谷区上用賀1番地18-1 国立 | | |
| 式会社資生堂第一リサーチセンター内 | 医薬品食品衛生研究所内 | | |
| (72) 発明者 吉田 雄三 | | | |
| 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 | | | |
| 式会社資生堂第一リサーチセンター内 | | | |

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122
AB032 AB352 AC012 AC022
AC072 AC102 AC122 AC182
AC242 AC352 AC392 AC432
AC442 AC482 AC582 AC622
AD092 AD112 AD662 CC05
CC07 DD32 DD33 DD41 EE13
4C088 AB12 AB38 AB57 AC03 AC04
AC05 AC11 BA08 CA05 CA06
CA07 CA09 NA14 ZA89 ZC20